

## 161 家族性良性慢性天疱瘡

### ○ 概要

#### 1. 概要

家族性良性慢性天疱瘡(ヘイリー・ヘイリー病)は、常染色体優性遺伝を示す先天性皮膚疾患で、生下時には皮膚病変はなく青壮年期に発症することが多い。腋窩・陰股部・頸部・肛門などの間擦部に小水疱やびらん、痂皮を形成するが、より広範囲に皮膚病変を形成することもある。通常、予後良好な疾患であるが、夏季に悪化し、紫外線曝露や機械的刺激、二次感染が増悪因子になることがある。病理組織学的には、表皮基底層直上から上層の棘融解が特徴的である。責任遺伝子は *ATP2C1* である。

#### 2. 原因

本症の責任遺伝子である *ATP2C1* 遺伝子は、ゴルジ体膜上の secretory pathway calcium -ATPase 1 (SPCA1) というカルシウムポンプをコードする。SPCA1 はカルシウムやマグネシウムをゴルジ体へ輸送する機能を持ち、細胞質及びゴルジ体のホメオスタシス維持に関与している。ダリエ病と同様に常染色体優性遺伝する機序として、カルシウムポンプ蛋白の遺伝子異常によってハプロ不全が起こり、正常アレル由来遺伝子産物の発現が更に低下し生じるとされるが、細胞内カルシウムの上昇と皮膚病変の関係は明らかではなく、表皮細胞内に水疱を形成する機序も明らかにされていない。

#### 3. 症状

生下時には皮膚病変はなく、青壮年期になると腋窩・鼠径・頸部・肛門周囲などの間擦部を中心に、小水疱やびらんを生じ、症状は慢性に経過する。温熱・紫外線・機械的刺激・感染などが増悪因子となる。ときに、より広範囲に皮膚病変が拡がることもあり、胸部・腹部・背部などに拡大する。また、夏季に増悪し、冬季に軽快する傾向がある。発汗時に増悪する。しばしば、皮膚病変部に、ヘルペスウイルスや細菌感染を合併する。広範囲・重篤になったときは著明な疼痛を示し QOL が低下する。合併症として、皮膚症状に細菌・真菌・ウイルスなどの感染症を併発することがある。皮膚病変の癌化は認められない。しかしながら、皮膚病変が広範囲・重篤になったときは著明な疼痛を示し QOL が低下する。高度の湿潤状態の皮膚病変では、ときに、悪臭を呈することがある。全身の細胞の細胞内カルシウムの上昇が存在する可能性があるが、他臓器病変は一般的に認められない。

#### 4. 治療法

局所のステロイド軟膏や活性型ビタミン D3 軟膏外用やレチノイド、免疫抑制剤などの全身療法が文献的に使用されているが、効果に一定の知見はない。対症療法が主体であり、根治療法は見出されていない。二次的な感染症を生じたときには、抗真菌薬、抗菌薬、抗ウイルス薬を使用する。最近、異常な変異部を取り除くように mutation read through を起こさせる治療として、suppressor tRNA による遺伝子治療やゲンタマイシンなどの薬剤投与が試みられている。

## 5. 予後

長期にわたり皮膚症状の寛解・再燃を繰り返すことが多い。比較的長期間の寛解状態を示すことや、加齢に伴い軽快傾向がみられるものもある。

### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 300 人
2. 発病の機構  
不明(*ATP2C1* 遺伝子が責任遺伝子として同定されている。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法のみである。)
4. 長期の療養  
必要(寛解・再燃を繰り返す。)
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類  
研究班作成の重症度分類を用いて、「重症」を対象とする。

### ○ 情報提供元

「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班」

研究代表者 久留米大学皮膚細胞生物学研究所 教授 橋本隆

## <診断基準>

Definite を対象とする。

### 家族性良性慢性天疱瘡(ヘイリー・ヘイリー)診断基準

#### I. 診断基準項目

##### A. 臨床的診断項目

###### 1. 主要項目

- a. 頸部や腋窩、鼠径部、肛囲などの間擦部位に、小水疱と痂皮を付着したびらん性ないし浸軟性紅斑局面を形成する。  
皮疹部のそう痒や肥厚した局面に生じた亀裂部の痛みを伴うこともある。
- b. 青壮年期に発症後、症状を反復し慢性に経過する。  
20～50 歳代の発症がほとんどである。  
皮疹は数か月～数年の周期で増悪、寛解を繰り返す。
- c. 常染色体優性遺伝を示す(注:本邦の約3割は孤発例)。

###### 2. 参考項目

- a. 増悪因子と合併症の存在  
高温・多湿・多汗(夏季)、機械的刺激、細菌・真菌・ウイルスによる二次感染。
- b. その他の稀な症状の存在  
爪甲の白色縦線条、掌蹠の点状小陥凹や角化性小結節、口腔内～食道病変。

#### 病理診断項目

1. 光顕上、表皮マルピギー層の基底層直上を中心に棘融解による表皮内裂隙を形成する。裂隙中の棘融解した角化細胞は少数のデスモソームで緩やかに結合しており、崩れかけたレンガ壁 dilapidated brick wall と表現される。  
ダリエ病で見られる異常角化細胞[顆粒体(grains)]がまれに出現する。  
棘融解はダリエ病に比べて表皮中上層まで広く認められることが多い。
2. 直接蛍光抗体法で自己抗体が検出されない。

#### II. 遺伝子診断

病因となる遺伝子変異が、*ATP2C1* の遺伝子検査により確認される。

変異には多様性があり、遺伝子変異の部位・種類と臨床的重症度との相関は明らかにされていない。

## 2. 診断のカテゴリー

Definite: 以下の1)又は2)のいずれかを満たしたものを Definite とする。

- 1) 臨床的診断項目Aの主要項目1のa～cを全て満たし、かつ病理診断項目Bの1、2の両方を満たすもの。
- 2) 臨床的診断項目Aの主要項目1のaを満たすもののうち、病理診断項目Bの1、2の両方を満たし、かつ遺伝子変異陽性のもの。

但し、発症初期で臨床症状の軽微なものは疑診とし、後日、増悪・再燃時に明確な所見が得られた時に Definite とする。

注) 間擦部に皮疹を生じる脂漏性皮膚炎や乾癬、白癬・皮膚カンジダ症・伝染性膿痂疹・ヘルペスなどの感染性皮膚疾患、乳房外パジェット病、尋常性天疱瘡、増殖性天疱瘡、ダリエ病などが除外できるものとする。

### <重症度分類>

研究班作成の重症度分類を用いて、「重症」を対象とする。

スコア	皮疹面積 <sup>注1</sup>	皮疹部の症状 <sup>注2</sup> 及び悪臭	治療 <sup>注3</sup> による改善効果と経過
0	1%未満	なし	軽快（再燃なし）
1	1%以上5%未満	軽度（一時的）	改善効果あり（増悪期間：罹患期間の50%未満）
2	5%以上10%未満	中等度（頻繁）	改善効果あり（増悪期間：罹患期間の50%以上）
3	10%以上	重度（常時） 日常・社会生活の障害 <sup>注4</sup>	改善効果なし
	（ 点）	（ 点）	（ 点）

### 注

- 1) 増悪時の皮疹が体表面積に占める割合（％）。
- 2) 皮疹部の疼痛やそう痒、二次感染によるものを含む。
- 3) ステロイドやダプソン、レチノイドなどによる内服治療及び外科的切除など現時点でのあらゆる手段を用いたものを含む。
- 4) 整容上の問題で身体的、精神的な著しい制約を受ける場合を含む。

上記3項目のスコアの合計点数により判定する。

8点以上：重症

3～7点：中等症

2点以下：軽症

### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。